

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-222058

(43)Date of publication of application : 31.08.1993

(51)Int.Cl.

C07D519/00
A61K 31/545

(21)Application number : 04-069133

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 17.02.1992

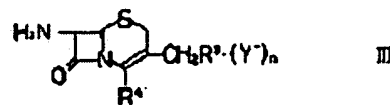
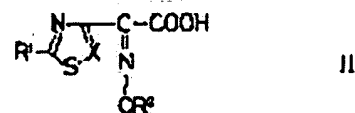
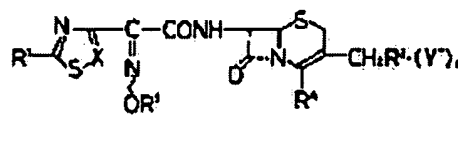
(72)Inventor : YAMANAKA HIDEAKI
NAGAHISA YOSHITERU
OGAWA TAKAHIRO
SAKANE KAZUO

(54) NEW CEPHEM COMPOUND AND ITS SALT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound capable of preventing growth of diffuse pathogenic bacteria including Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria and useful as antimicrobial agents, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R¹ is (protected)amino; R² is H or organic group; R³ is (substituted)pyrrolopyridium; R⁴ is (protected)carboxy or COO⁻; X is N or CH; Y⁻ is anion; n is 0 or 1], e.g. 7-β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[4-(1H-pyrrolo[3,2--4]pyridinio)]methyl-3- cephem-4-carboxylate. Furthermore, the compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in an organic solvent such as acetonitrile in the presence of a condensing agent such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-222058

(43) 公開日 平成5年(1993)8月31日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 519/00	3 8 1	8415-4C		
A 6 1 K 31/545	A D Z	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 (全 16 頁)

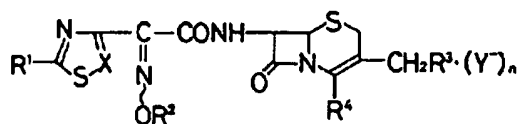
(21) 出願番号	特願平4-69133	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成4年(1992)2月17日	(72) 発明者	山中 秀昭 枚方市楠葉中之芝2-77-10
		(72) 発明者	永久 良輝 池田市緑ヶ丘2-2-10
		(72) 発明者	小川 恭弘 池田市緑ヶ丘2-2-10
		(72) 発明者	坂根 和夫 川西市見野字山形15
		(74) 代理人	弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(54) 【発明の名称】 新規セフェム化合物およびその塩

(57) 【要約】

【構成】 次の一般式 [I] :

【化1】



(I)

〔式中、 R^1 はアミノ基または保護されたアミノ基、 R^2 は水素または有機基、 R^3 は適当な置換基を有していても良いピロロピリジニウム基、 R^4 は保護されたカルボキシ基または式： $-COO^-$ で表される基、 X はNまたはCH、 Y^- はアニオン、 n は0または1をそれぞれ意味する。ただし、 R^4 が式： $-COO^-$ で表される基であるとき n は0であり、 R^4 が保護されたカルボキシ基であるとき、 n は1である。〕で示される新規セフェム化合物およびその塩。

【効果】 上記の化合物は優れた抗菌作用を有する。

1

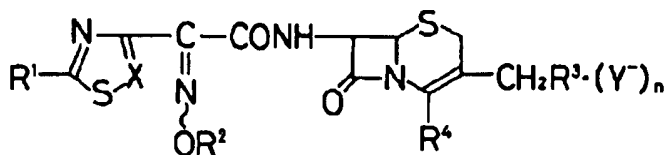
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

* 【化1】

*



〔式中、 R^1 はアミノ基または保護されたアミノ基、 R^2 は水素または有機基、 R^3 は適当な置換基を有していても良いピロロピリジニウム基、 R^4 は保護されたカルボキシ基または式： $-\text{COO}^-$ で表される基、 X は N または CH 、 Y^- はアニオン、 n は0または1をそれぞれ意味する。ただし、 R^4 が式： $-\text{COO}^-$ で表される基であるとき n は0であり、 R^4 が保護されたカルボキシ基であるとき、 n は1である。〕で示される新規セフェム化合物およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、高い抗菌活性を有する新規なセフェム化合物およびその塩に関するものであ※

※り医療の分野で利用される。

10 【0002】

【従来の技術】セフェム化合物は数多く知られているが、この発明の下記一般式（I）で示されるセフェム化合物は知られていない。

【0003】

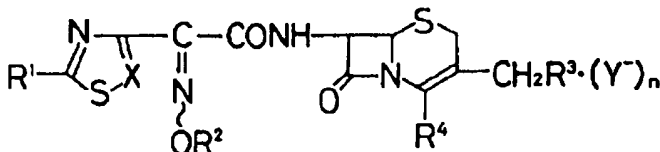
【発明が解決しようとする課題】抗菌活性を有し、医療として有用なセフェム化合物は数多く知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

【0004】

20 【発明の構成】この目的とするセフェム化合物は新規であり、下記一般式（I）で示すことができる。

【0005】

【化2】



(I)

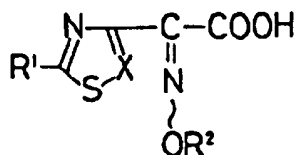
〔式中、 R^1 はアミノ基または保護されたアミノ基、 R^2 は水素または有機基、 R^3 は適当な置換基を有していても良いピロロピリジニウム基、 R^4 は保護されたカルボキシ基または式： $-\text{COO}^-$ で表される基、 X は N または CH 、 Y^- はアニオン、 n は0または1をそれぞれ意味する。ただし、 R^4 が式： $-\text{COO}^-$ で表される基

であるとき n は0であり、 R^4 が保護されたカルボキシ基であるとき、 n は1である。〕

【0006】この発明の新規セフェム化合物（I）は下記に説明する製造法によって製造することができる。

製造法1

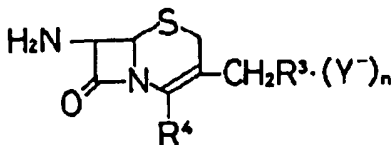
【化3】



(II)

もしくはカルボキシ基
における反応性誘導体
またはそれらの塩

+



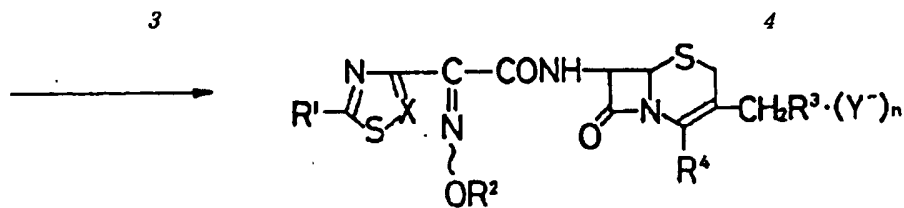
(III)

もしくはアミノ基
における反応性誘導体
またはそれらの塩

【化4】

(3)

特開平5-222058

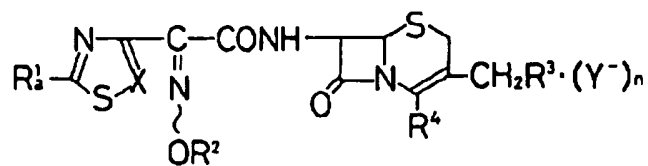


(I)

またはその塩

【0007】製造法2

* * 【化5】

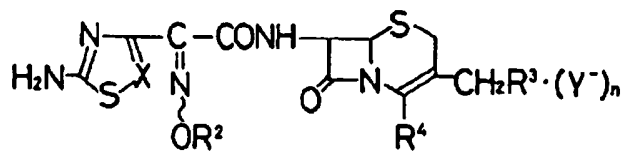


(Ia)

またはその塩

アミノ保護基
の脱離反応

→



(Ib)

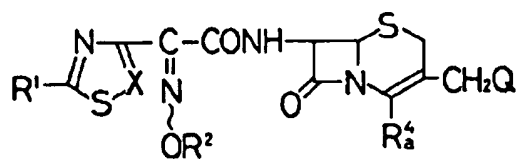
またはその塩

【0008】製造法3

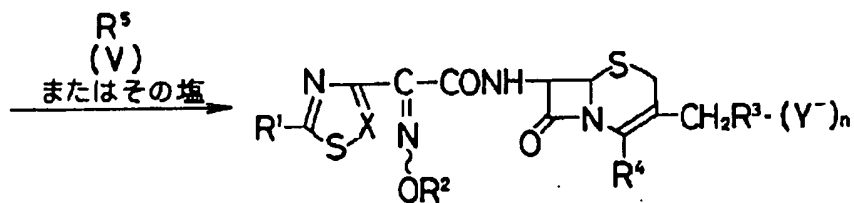
【化6】

5

6



(IV)
またはその塩



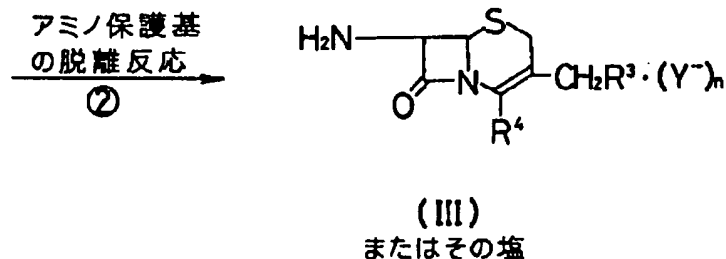
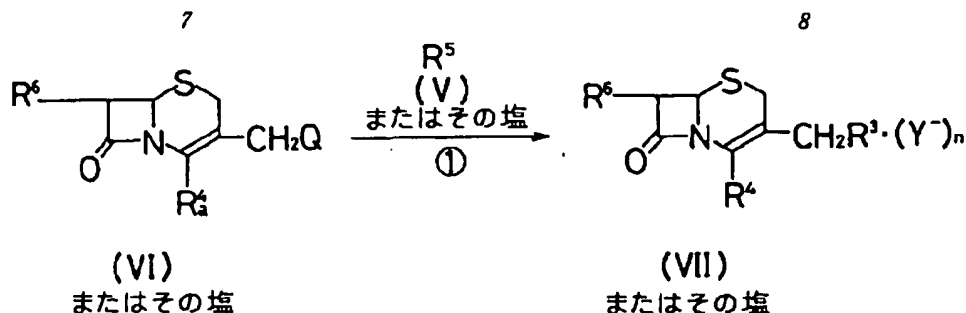
(I)
またはその塩

[式中、 R^{1a} は保護されたアミノ基、 R^{4a} は、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基、 R^5 は、適当な置換基を有していてもよいピロロピリジン、 Q は、脱離基をそれぞれ意味し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y^- および n はそれぞれ前と同じ意味]

【0009】原料化合物(III)は新規であり、下記に説明する製造法により製造することができる。

製造法A

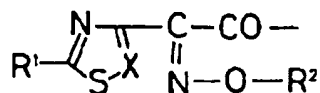
【化7】



〔式中、R⁶ は保護されたアミノ基を意味し、R³、R⁴、R^{4a}、R⁵、Q、Y⁻ およびnはそれぞれ前と同じ意味〕

【0010】化合物(II)の一部は新規であり、後記製造例に開示した方法によるかまたはこれらと同様にして製造することができる。化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(I1)および(IV)については、それらの化合物にシン異性体、アンチ異性体およびそれらの混合物が含まれることは容易に理解される。例えば、目的化合物(I)について云えば、シン異性体とは下記式で示される部分構造を有する一つの幾何異性体を意味し、

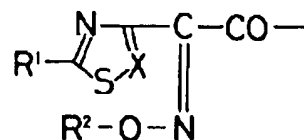
〔化8〕



〔式中、R¹、R² およびXはそれぞれ前と同じ意味〕
アンチ異性体とは下記式で示される部分構造を有する別の幾何異性体意味する。

【0011】

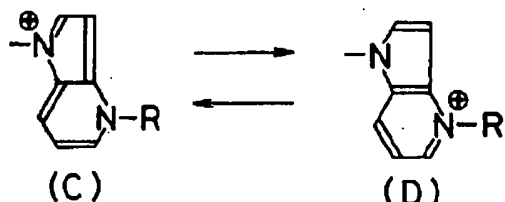
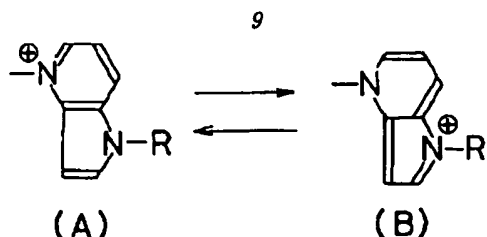
〔化9〕



〔式中、R¹、R² およびXはそれぞれ前と同じ意味〕。上記化合物(I)以外のその他の化合物についても、シン異性体およびアンチ異性体については、化合物(I)について説明したような同じ幾何異性体を参照すればよい。

【0012】さらに、化合物(I)中のR³の適当な置換基を有していてもよいピロロピリジニウム基は互変異性の形として存在することもでき、そのような互変異性平衡は、例えばR³がN位に適当な置換基を有していてもよい1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニウム基の場合下記式によって示すことができる。

〔化10〕



(式中、Rは水素または適当な置換基を意味する) なお、上記式中Rが水素であるとき、式(B)、(D)は1H-ピロロ[3,2-b]ピリジル基であり、その場合における化合物(I)中のR⁴はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基であり、nは0であるが、このような場合も含め、互変異性体はすべてこの発明の範囲内に含まれる。

【0013】目的化合物(I)の好適な塩は、慣用の医薬として許容される無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、有機アミン塩(例えば、トリエタールアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)のような有機塩基との塩、無機酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩(例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)等が挙げられる。

【0014】この明細書の以上および以下の記載におい

10

て、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例と説明とを以下詳細に説明する。

【0015】「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1ないし6個(好ましくは1ないし4個)を意味するものとする。

【0016】「低級アルキル基」および「アシル(低級)アルキル基」、「カルボキシ(低級)アルキル基」、「保護されたカルボキシ(低級)アルキル基」、「ヒドロキシ(低級)アルキル基」、「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」、「ハロ(低級)アルキル基」の好適な「低級アルキル」部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のような直鎖状もしくは分岐鎖状の炭素数1ないし6のアルカンの残基を意味し、その好ましい例としてはC₁-C₆アルキル基が挙げられる。

【0017】好適な「保護されたアミノ基」としては、アシルアミノ基または例えばベンジル、トリチル等の適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基のような常用の保護基で置換されたアミノ基等が挙げられる。

【0018】「アシル基」および「アシル(低級)アルキル基」、「アシルオキシ基」、「アシルアミノ基」の好適な「アシル」部分としては、カルバモイル基、置換されたカルバモイル基、脂肪族アシル基および芳香環または複素環を含むアシル基が挙げられる。前記アシル基の好適な例としては、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等のモノ-またはジ(低級)アルキルカルバモイル基;例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル等の低級アルカノイル基;例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基;例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基;例えばベンゼンスルホニル、トシル等のアレンスルホニル基;例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニル等のアロイル基;例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル(低級)アルカノイル基;例えばベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基等が挙げられる。上記アシル部分は例えば塩素、臭素、沃素またはフッ素のようなハロゲン等のような適当な置換基を有していてもよい。

【0019】好適な「有機基」としては、低級アルキル基、ハロ(低級)アルキル基、例えばビニル、1-プロ

ベニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4-ペンテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニル等の低級アルケニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1または2または3-ブチニル、1または2または3または4-ベンチニル、1または2または3または4または5-ヘキシニル等の低級アルキニル基、例えばフェニル、ナフチル等のアリール基、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のフェニル（低級）アルキル基のようなアル（低級）アルキル基、カルボキシ（低級）アルキル基、保護されたカルボキシ（低級）アルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、ヒドロキシ保護基等が挙げられる。好適な「ハロ（低級）アルキル基」としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロエチル、トリクロロエチル、フルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル等が挙げられる。

【0020】好適な「保護されたカルボキシ基」および「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」の好適な「保護されたカルボキシ」部分としてはエステル化されたカルボキシ基等が挙げられる。前記エステルの好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三級ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル；例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソプロポキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステル等の低級アルコキシアルキルエステル；例えばメチルチオメチルエステル、エチルチオメチルエステル、エチルチオエチルエステル、イソプロピルチオメチルエステル等の低級アルキルチオアルキルエステル；例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル；例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル等の低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル；例えばメシルメチルエステル、2-メシルエチルエステル等の低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル；例えばベンジルエステル、4-メト

キシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいフェニル（低級）アルキルエステルのようなアル（低級）アルキルエステル；例えばフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル、4-クロロフェニルエステル、4-メトキシフェニルエステル等の置換されたまたは非置換フェニルエステルのような適当な置換基1個以上を有していてもよいアリールエステル；トリ（低級）アルキルシリルエステル；例えばメチルチオエステル、エチルチオエステル等の低級アルキルチオエステル等のようなものが挙げられる。

【0021】好適な「ヒドロキシ保護基」としては、前に例示したようなアシル基等が挙げられる。「保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基」の好適な「保護されたヒドロキシ」部分としては、アシルオキシ基等が挙げられる。

【0022】好適な脱離基としては、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲン、例えばベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ、メシルオキシ等のスルホニルオキシ基、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等の低級アルカノイルオキシ基等のようなアシルオキシ基等の酸残基が挙げられる。

【0023】好適な「ピロロピリジニウム基」としては、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニウム、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジニウム、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニウム、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニウム、1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジニウム、1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニウム等が挙げられる。ピロロピリジニウム基および化合物(V)のピロロピリジンは1個以上の適当な置換基を有していてもよく、その「適当な置換基」の好適な例としては例えば低級アルキル基、アシル（低級）アルキル基、カルボキシ（低級）アルキル基、保護されたカルボキシ（低級）アルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、ハロ（低級）アルキル基、アシル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基等が挙げられる。

【0024】好適な「アニオン」としては、ギ酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、マレイン酸イオン、酒石酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、塩素イオン、臭素イオン、沃素イオン、硫酸イオン、りん酸イオン等が挙げられる。

【0025】化合物(I)のより好ましい例としては、

R¹ : アミノ基、例えばアシルアミノ基 [例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ等の低級アルカノイルアミノ基等]、アル (低級) アルキルアミノ基 [例えばトリルアミノ等] 等のような保護されたアミノ基、

R² : 水素、低級アルキル基 [例えばメチル、エチル、プロピル等]、ハロ (低級) アルキル基 [例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル、クロロメチル、クロロエチル、ブロモメチル等]、カルボキシ (低級) アルキル [例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル等] 等、

R³ : 例えば低級アルキル基 [例えばメチル、エチル、プロピル等]、ハロ (低級) アルキル基 [例えば、フルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、クロロメチル、クロロエチル等]、アシル (低級) アルキル基 [例えばカルバモイルメチル等]、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基 [例えばメチル、エチル等の低級アルキル基でエステル化されたカルボキシ基、アシル基 [例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等のモノーまたはジ (低級) アルキルカルバモイル基等]、ヒドロキシ (低級) アルキル基 [例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等] 等の置換基を有していてもよいピロロピリジウム基、

R⁴ : 式: $-COO^-$ で表される基、および

X : NまたはCH

が挙げられる。

【0026】この発明の目的化合物の製造法を以下詳細に説明する。

製造法1

化合物 (I) またはその塩は、化合物 (II) もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を、化合物 (III) もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

【0027】化合物 (II) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミ

ド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル [$(CH_3)_2N^+=CH-$] エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN, N-ジメチルヒドロキシシラミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用すべき化合物 (II) の種類に従って任意に選択することができる。

【0028】化合物 (II) およびその反応性反応性誘導体の好適な塩類については、化合物 (I) について例示したものを参照すればよい。化合物 (III) のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物 (III) とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物 (III) とビス (トリメチルシリル) アセトアミド、例えばN- (トリメチルシリル) アセトイミドのようなモノ (トリメチルシリル) アセトアミド、ビス (トリメチルシリル) 尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物 (III) と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

【0029】化合物 (III) およびその反応性誘導体の好適な塩類については、化合物 (I) について例示したものを参照すればよい。反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

【0030】この反応において化合物 (II) を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ

ド；N，N'-カルボニルビス（2-メチルイミダゾール）；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン（塩化ホスホリル）；三塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-（m-スルホフェニル）イソオキサゾリウムヒドロキッド分子内塩；1-（p-クロロベンゼンスルホニルオキシ）-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N，N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調整したいわゆるピルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

【0031】反応はまた、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N，N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0032】製造法2

化合物（I b）またはその塩は、化合物（I a）またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。化合物（I a）および（I b）の好適な塩類については、化合物（I）について例示したものを参照すればよい。この脱離反応の好適な方法としては加水分解、還元等のような常用の方法が挙げられる。

【0033】（i）加水分解

加水分解は塩基または酸（レイス酸含む）の存在下に行うのが望ましい。好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属それらの金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば、塩酸、臭化水素酸、塩化水素、臭化水素等の無機酸が挙げられる。例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなレイス酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メ

チレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物のような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0034】（ii）還元

還元は化学的還元および接触還元を含む常法によって行われる。化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。接触還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N，N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。さらにまた、接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒、ならびにジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のようなその他の常用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0035】製造法3

化合物（I）またはその塩は、化合物（IV）またはその塩を化合物（V）またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物（IV）および（V）の好適な塩類については、化合物（I）について例示したものを参照すればよい。この反応は水、リン酸塩緩衝液、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒で行ってもよいが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中で反応を行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は常温、加温下または加熱下に反応が行われる。

【0036】原料化合物の製造法を以下に説明する。

製造法A-①

化合物(VII)またはその塩は、化合物(VI)またはその塩を化合物(V)またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物(VI)の好適な塩類については、化合物(I)について例示した各種塩基との塩を参照すればよい。化合物(VII)の好適な塩類については、化合物(I)について例示したものを参照すればよい。この反応は前記製造法3と同様にして行うことができ、従って使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の反応条件については製造法3の説明を参照すればよい。

【0037】製造法A-②

化合物(III)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩をR⁶のアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は前記製造法2と同様にして行うことができ、従って使用するべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の反応条件については製造法2の説明を参照すればよい。

【0038】目的化合物(I)およびその塩類は新規であり、強い抗菌作用を発揮してグラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗菌薬として有用である。

【0039】

【発明の効果】ここに目的化合物(I)の有用性を示すために、この発明の代表的化合物のMIC(最小発育阻止濃度)についての試験結果を以下に示す。

試験法：試験管内抗菌活性を下記寒天平板倍數希釈法により測定した。各試験菌株をトリプトケースーソイープロス中一夜培養してその1白金耳(生菌数10⁶個/ml)を各濃度段階の代表的試験化合物を含むハートインフュージョン寒天(HI-寒天)に接種し、37℃、20時間インキュベートした後、最小発育阻止濃度(MIC)をμg/mlで表わした。

*

試験結果：

MIC(μg/ml)

試験菌株	試験化合物					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
E.coli131	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025

【0041】治療用として投与するために、この発明の目的化合物(I)およびその塩類は、経口投与、非経口投与および外用(局所)投与に適した有機もしくは無機固体状または液状賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して、前記化合物を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形で使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体の形、または溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネードのような液

*試験化合物：

(1) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

(2) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-メチル-4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

(3) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

(4) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-フルオロメトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

(5) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

(6) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)

【0040】

体の形等とすればよい。必要に応じて、上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、トウモロコシデンプン、タルク、ゼラチン、寒天、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0042】化合物(I)の投与量は患者の年齢、条

て変化するが、一般的には1mgと約4000mgとの間の量またはそれ以上を1日当り投与してもよい。この発明の目的化合物(1)は平均1回投与量薬50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgを病原菌感染症治療に使用すればよい。

【0043】

【実施例】以下、製造例および実施例にしたがってこの発明をさらに詳細に説明する。

【0044】製造例1

氷冷した1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(812mg)を氷冷下に加える。同温で1時間攪拌後、ヨードメタン(2.88g)を加える。混合物を5~8℃で2時間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)と水(50ml)の混合物中に注ぐ。水層を炭酸カリウムでpH10.5に調整後、水層を酢酸エチル(50ml)で5回抽出する。抽出液を合わせ、硫酸カリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をクロロホルムで4回、トルエンで3回留去して、1-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(1.40g)を油状物として得る。

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.82(3H, s), 6.54(1H, d, J=3.2Hz), 7.13(1H, dd, J=4.6Hz, J=8.3Hz), 7.61(1H, d, J=3.2Hz), 7.86(1H, d, 8.3Hz), 8.33(1H, dd, J=4.6Hz)

【0045】製造例2

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.83(3H, s), 6.46(1H, d, J=3.4Hz), 7.08(1H, dd, J=4.6Hz, 7.8Hz), 7.51(1H, d, J=3.4Hz), 7.96(1H, d, J=7.8Hz), 8.27(1H, d, J=4.6Hz)

(2) 1-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.10(3H, s), 6.56(1H, d, J=3.5Hz), 7.49(1H, d, J=5.7Hz), 7.78(1H, d, J=3.5Hz), 8.27(1H, d, J=5.7Hz), 8.86(1H, s)

(3) 1-カルバモイルメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.84(2H, s), 6.55(1H, d, J=3.2Hz), 7.12(1H, dd, J=4.6Hz, J=8.3Hz), 7.27(2H, s), 7.60(1H, d, J=3.2Hz), 7.77(1H, dd, J=1.2Hz, J=8.3Hz), 8.33(1H, dd, J=1.2Hz, J=4.6Hz)

(4) 1-カルバモイルメチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

IR(ジエチル): 3400, 1772cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.74(2H, s), 6.50(1H, d, J=3.5Hz), 7.45(2H, br, s), 7.58(1H, d, J=7.5Hz), 7.75(1H, d, J=3.5Hz), 8.27(1H, d, J=7.5Hz), 8.84(1H, s)

(5) 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピロロ

ロ[3, 2-b]ピリジン

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.75(2H, dt, J=3.4Hz, J=15.9Hz), 6.40(1H, tt, J=3.4Hz, J=54.9Hz), 6.65(1H, d, J=3.3Hz), 7.17(1H, dd, J=4.6Hz, J=8.3Hz), 7.67(1H, d, J=3.3Hz), 7.98(1H, d, J=8.3Hz), 8.38(1H, d, J=4.6Hz)

(6) 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

NMR(CDCl₃, δ): 4.45(2H, dt, J=3.9Hz, J=13.2Hz), 6.09(1H, tt, J=3.9Hz, J=54.3Hz), 6.51(1H, d, J=3.5Hz), 7.30(1H, d, J=3.5Hz), 7.36(1H, d, J=5.8Hz), 8.38(1H, d, J=5.8Hz), 8.89(1H, s)

【0046】製造例3

氷冷した1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(1.0g)およびジイソプロピルエチルアミン(1.47ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(11.6ml)溶液に、7β-ホルムアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(2.33g)を氷冷攪拌下に加える。同温で100分間攪拌後、混合物を酢酸エチル(100ml)中に注ぎ、30分間攪拌する。生成する沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下に乾燥して、7β-ホルムアミド-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラートを得る。該化合物(3.0g)をメタノール(30ml)中に懸濁し、濃塩酸(7.7ml)を加える。2時間攪拌後、生成する混合物をアセトン(75ml)と酢酸エチル(75ml)の混合物中に注ぐ。生成する沈殿を濾取し、アセトンで洗浄し、減圧下に乾燥して、粗目的化合物(2.0g)を得る。この粗化合物を水に溶解し、水溶液を6N塩酸でpH1.0に調整し、ダイヤイオンHP-20(商標:三菱化成社製)(20ml)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、水で溶出する。目的化合物を含む画分(45ml)を集め、ジイソプロピルアルコール(450ml)で氷冷攪拌下に徐々に希釈する。生成する沈殿を濾取し、ジイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下に五酸化リンで乾燥して、7β-アミノ-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート・二塩酸塩(0.88g)を得る。

IR(ジエチル): 3350, 1790, 1632, 1580cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.30, 3.42(2H, ABq, J=17.6Hz), 5.19, 5.24(2H, ABq, J=5Hz), 5.56, 5.75(2H, ABq, J=15.0Hz), 6.98(1H, d, J=3.5Hz), 7.66(1H, dd, J=6.2Hz, 8.2Hz), 8.13(1H, d, J=3.5Hz), 8.53(1H, d, J=8.2Hz), 8.60(1H, d, J=6.2Hz).

【0047】製造例4

ヒドロキシイミノマロン酸ジメチル(258mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、1-プロモ-2-フルオロエタン(203mg)及びトリエチルアミン(162mg)を加える。60℃で2.5時間攪拌後、溶液を酢酸エチル(10ml)と水(10ml)

1) との混合物中に注ぐ。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混液(3:1)で溶出して、2-フルオロエトキシイミノマロン酸ジメチル(150mg)を得る。

IR(ニト): 2960, 1760, 1700, 1610, 1440 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 4.45-4.50(1H, m), 4.50-4.70(2H, m), 4.75-4.85(1H, m)

【0048】製造例5

2-フルオロエトキシイミノマロン酸ジメチル(122mg)のメタノール(0.5ml)溶液に2%アンモニア水(140ml)を氷冷下に加える。同温で30分間攪拌後、溶液を酢酸エチルと水との混合物中に注ぎ、濃塩酸でpH7.0に調整する。有機層を分取して、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、(Z)-2-カルバモイル-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(94mg)を得る。

IR(ジエー): 3450, 3200, 1740, 1690 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 3.92(3H, s), 4.40-4.45(1H, m), 4.50-4.60(2H, m), 4.75-4.80(1H, m), 5.93(1H, br s), 6.45(1H, br s)

【0049】製造例6

(Z)-2-カルバモイル-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(60mg)のピリジン(600ml)溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(120ml)を氷冷下に加える。室温で40分間攪拌後、溶液を酢酸エチルと水との混合物中に注ぐ。有機層を分取して、1N塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、(Z)-2-シアノ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(88mg)を得る。

IR(ニト): 2980, 2260, 1750, 1560, 1450 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 3.92(3H, s), 4.59(2H, s), 4.70-4.75(1H, m), 4.80-4.85(1H, m)

【0050】製造例7

(Z)-2-シアノ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(1.74g)のメタノール(44ml)溶液に、2%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(965ml)を加える。室温で30分間攪拌後、メタノールを留去し、残渣を酢酸エチルと水との混合物中に注ぐ。有機層を分取して、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混液(3:1)で溶出して、(Z)-3-イミノ-3-メトキシ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)プロピオン酸メチル(0.80g)を得る。

IR(ニト): 3320, 2960, 1740, 1660 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 4.35-4.40(1H, m), 4.45-4.55(2H, m), 4.75-4.80(1H, m), 8.26(1H, br s)

【0051】製造例8

(Z)-3-イミノ-3-メトキシ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)プロピオン酸メチル(790mg)のメタノール(17.4ml)溶液に、塩化アンモニウム(615mg)を加える。還流下に5時間攪拌後、混合物を酢酸エチル中に注ぐ。生成する沈殿を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去し、ジエチルエーテルで粉砕して(Z)-2-アミジノ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル・塩酸塩(660mg)を得る。

10 IR(ジエー): 3100, 1750, 1680, 1605 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.87(3H, s), 4.50-4.55(1H, m), 4.60-4.70(2H, m), 4.85-4.90(1H, m), 9.66(3H, br s)

【0052】製造例9

(Z)-2-アミジノ-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル・塩酸塩(640mg)のメタノール(8.0ml)溶液に、トリエチルアミン(654mg)および臭素(449mg)を-15℃で加える。同温で15分間攪拌後、混合物にチオシアン酸カリウム(273mg)のメタノール(3.0ml)溶液を-15℃で攪拌下に加える。-5℃で2時間攪拌後、メタノールを留去し、残渣を酢酸エチルと水との混合物中に注ぐ。有機層を分取して、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混液(1:1)で溶出して、2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(シン異性体)(320mg)を得る。

IR(ジエー): 3400, 3250, 3100, 1740, 1620 cm^{-1}

30 NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.83(3H, s), 4.35-4.40(1H, m), 4.50-4.55(2H, m), 4.75-4.80(1H, m), 8.26(2H, s)

【0053】製造例10

2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸メチル(シン異性体)(12.1g)のメタノール(350ml)溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液(195ml)を加える。50℃で30分間攪拌後、メタノールを留去する。残渣を酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび水の混合物中に注ぎ、1N塩酸でpH2.0に調整する。有機層を分取して、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕して、2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(9.31g)を得る。

IR(ジエー): 3400, 3150, 1700, 1620, 1540 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 4.30-4.35(1H, m), 4.45-4.55(2H, m), 4.75-4.80(1H, m), 8.22(1H, s)

【0054】製造例11

五酸化リン(2.80g)の塩化メチレン(30ml)溶液を室温で20分間攪拌する。溶液に2-(5-アミ

ノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(3.0g)を-5℃で撹拌下に加える。同温で1.5時間撹拌後、混合物にジイソプロピルエーテル(90ml)を加え、粉碎して、2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(2.22g)を得る。

IR(ジエー): 3250, 1780, 1635 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.30-4.35(1H, m), 4.45-4.55(2H, m), 4.75-4.80(1H, m), 11.4(2H, br s)

【0055】製造例12

P-トルエンスルホンクロリド(25.56g)および水(42.7ml)の混合物に、2, 2-ジフルオロエタノール(10.0g)と水酸化ナトリウム(5.85g)の水(23.2ml)溶液を加える。50℃で1.5時間撹拌後、溶液を酢酸エチル(100ml)中に注ぐ。有機層を分取して、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下に留去して、P-トルエンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(25.84g)を得る。

IR(ジエー): 1595, 1180 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.44(3H, s), 4.35(2H, dt, J=2.8Hz, 15.1Hz), 6.25(1H, tt, J=2.8Hz, 53.3Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.83(2H, J=8.0Hz)

【0056】製造例13

N-ヒドロキシフタルイミド(163mg)および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(167mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、P-トルエンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(260mg)を加える。90℃で3時間撹拌後、溶液を水(10ml)と酢酸エチル(10ml)との混合物中に注ぐ。有機層を分取して、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶して、N-(2, 2-ジフルオロエトキシ)フタルイミド(141mg)を得る。

IR(ジエー): 1800, 1740, 1720 cm^{-1}

NMR(CDCl $_3$, δ): 4.38(2H, dt, J=4.2Hz, 12.7Hz), 6.23(1H, t, J=4.2Hz, 54.5Hz), 7.7-8.0(4H, m)

【0057】製造例14

N-(2, 2-ジフルオロエトキシ)フタルイミド(545mg)のエタノール(2.4ml)溶液に、ヒドラジン水和物(120mg)を加える。混合物を還流下に5分間撹拌後、生成する沈殿を濾取して、O-(2, 2-ジフルオロエチル)ヒドロキシルアミン(化合物A)を得る。一方、水酸化ナトリウム(240mg)の水(3.0ml)溶液に、2-(5-ホルムアミド-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-オキソチオ酢酸S-メチル(776mg)を加える。室温で1時間

撹拌後、溶液を6N塩酸で氷冷下にpH7.0に調整する。この冷溶液に上記で得られた化合物Aのエタノール溶液を加える。6N塩酸でpH3.5に調整後、混合物を室温で3.5時間撹拌する。生成する沈殿を濾去後、エタノールを減圧下に留去し、得られた溶液をpH7.0で酢酸エチルで洗浄する。溶液を氷冷下に6N塩酸でpH0.9に調整し、生成する沈殿を濾取し、冷水で洗浄して、2-(5-ホルムアミド-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(220mg)を得る。

IR(ジエー): 3400, 1720, 1685 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.50(1H, br s), 4.53(2H, dt, J=3.6Hz, 14.7Hz), 6.29(1H, tt, J=3.6Hz, 54.3Hz), 8.85(1H, s), 13.57(1H, s)

【0058】製造例15

水酸化ナトリウム(240mg)の水(3ml)溶液に2-(5-ホルムアミド-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(560mg)を加える。50℃で30分間撹拌後、溶液を室温まで冷却し、1N塩酸でpH7.0に調整し、酢酸エチルで洗浄する。溶液を1N塩酸でpH0.9に調整し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(370mg)を得る。

IR(ジエー): 3400, 1720, 1620 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.46(2H, dt, J=3.6Hz, 14.7Hz), 6.24(1H, tt, J=3.6Hz, 54.4Hz), 8.24(2H, s)

【0059】製造例16

製造例11と同様にして下記化合物を得る。2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)アセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)。

【0060】実施例1

7 β -アミノ-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート・二塩酸塩(0.19g)の水(10ml)およびアセトン(10ml)の溶液に、2-(2-アミノチアジアゾール-4-イル)-2-メトキシミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(0.16g)を5%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5~6に保持しながら徐々に加える。得られた混合物を水(50ml)で希釈し、アセトンを減圧下に留去する。水溶液を1N塩酸でpH2.0に調整し、ダイヤイオンHP-20を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、25%メタノール水溶液で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、7 β -[2-(2-アミノチアジアゾール-4-イル)-2-メトキシミノアセトアミド]-3-

[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)(0.13g)を得る。

IR(ヌジヨ-ル):1760, 1652, 1603, 1525 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ):3.21, 3.34(2H, ABq, $J=17.6\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 5.17(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.51, 5.74(2H, ABq, $J=14.7\text{Hz}$), 5.83(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 6.99(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.13(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.52(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$)

[0061] 実施例2

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 7 β -[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ヌジヨ-ル):1767, 1660, 1610, 1523 cm^{-1}

NMR($\text{D}_2\text{O}-\text{DCl}$, δ):3.24, 3.57(2H, ABq, $J=18.3\text{Hz}$), 4.56(2H, dt, $J=3.7\text{Hz}$, 11Hz), 5.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.71, 5.91(2H, ABq, $J=14.8\text{Hz}$), 5.90(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.17(1H, tt, $J=3.7\text{Hz}$, 5.3.6Hz), 6.98(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.66(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.14(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$).

(2) 7 β -[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ヌジヨ-ル):1770, 1660, 1608, 1512 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ):2.97, 3.32(2H, ABq, $J=17.4\text{Hz}$), 4.32(2H, dt, $J=29.7\text{Hz}$, 3.2Hz), 4.61(2H, dt, $J=47.9\text{Hz}$, 4.1Hz), 5.01(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.65(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5.69(2H, s), 7.38(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=6.1\text{Hz}$, 8.1Hz), 8.18(2H, br s), 8.29(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.10(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 9.56(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(3) 7 β -[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ヌジヨ-ル):1770, 1658, 1600, 1515 cm^{-1}

NMR($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$, δ):1.51(6H, s), 3.17, 3.33(2H, ABq, $J=17.7\text{Hz}$), 5.19(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.51, 5.71(2H, ABq, $J=14.9\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.11(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

(4) 7 β -[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボ

キシラート(シン異性体)。

IR(ヌジヨ-ル):1770, 1668, 1610, 1522 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ):2.99, 3.34(2H, ABq, $J=17.3\text{Hz}$), 5.04(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.71(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5.72(2H, br s), 5.72(2H, d, $J=54.9\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 8.23(2H, br s), 8.29(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.05(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

[0062] 実施例3

10 オキシ塩化リン(0.114ml)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.105ml)で調整したピルスマイヤー試薬のテトラヒドロフラン(6.8ml)中懸濁液に、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)酢酸(シン異性体)(0.51g)を氷冷撹拌下に加える。同温で40分間撹拌後、得られた活性酸溶液を、7 β -アミノ-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート二塩酸塩(0.35g)のアセトン(10ml)および水(10ml)溶液に、氷冷下に滴下する。滴下中、反応混合物のpHを5%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5~6の間に維持する。得られた混合物を水(40ml)で希釈し、1N塩酸でpH2.0に調整し、酢酸エチル(30ml)とテトラヒドロフラン(20ml)の混液で2回抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル(15ml)とジイソプロピルエーテル(30ml)の混液で粉砕する。不溶物を濾取し、減圧下に乾燥して、7 β -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)(0.3g)を得る。

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ):3.02, 3.31(2H, ABq, $J=17.2\text{Hz}$), 4.28(2H, dt, $J=3.7\text{Hz}$, 11Hz), 5.02(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.65(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 5.70(2H, s), 6.14(1H, tt, $J=3.7\text{Hz}$, 53.6Hz), 6.82(1H, s), 7.2-7.5(17H, m), 7.71(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.31(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.61(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.01(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 9.60(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

[0063] 実施例4

7 β -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2, 2-ジフルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)(0.30g)およびアニソール(0.5ml)の塩化メチレン(1.5ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.0ml)を氷冷撹拌下に加える。同温で2時間撹拌後、反応混合物をジイソプロピルエーテル(50ml)中に注ぐ。生成する沈殿を濾取し、水(50ml)に溶解する。水溶液をpH2.0に

調整後、ダイヤイオンHP-20を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、40%メタノール水溶液で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,2-ジフルオロエトキシミノ)アセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)(66mg)を得る。

IR(ジエー):1770,1661(sh),1605cm⁻¹

NMR(D₂O, δ):3.21,3.36(2H,ABq,J=17.4Hz),4.44(2H,dt,J=3.7Hz,14.4Hz),5.18(1H,d,J=5.0Hz),5.52,5.75(2H,ABq,J=15.0Hz),5.84(1H,d,J=5.0Hz),6.16(1H,tt,J=3.7Hz,54.6Hz),6.98(1H,d,J=3.5Hz),7.03(1H,s),7.65(1H,dd,J=6.0Hz,8.1Hz),8.83(1H,d,J=3.5Hz),8.51(1H,d,J=6.0Hz),8.59(1H,d,J=8.1Hz)。

【0064】実施例5

氷冷した1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(1.0g)および2-エチルヘキサン酸ナトリウム(0.924g)のN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)溶液に、7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸・モノトリフルオロ酢酸塩(シン異性体)(1.89g)を氷冷下に加える。同温で2時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチル(300ml)中に注ぐ。生成する沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下に乾燥する。沈殿を水(100ml)にpH3.0で溶解する。不溶物を濾去し、水溶液をダイヤイオンHP-20を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、30%メタノール水溶液で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、100mlまで濃縮し、凍結乾燥して、7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)(0.433g)を得る。

IR(ジエー):1760,1660,1600cm⁻¹

NMR(D₂O-DCI, δ):1.30(3H,t,J=7.1Hz),3.27,3.59(2H,ABq,J=18.5Hz),4.40(2H,q,J=7.1Hz),5.32(1H,D₂Oと重なる),5.71,5.93(2H,ABq,J=15.4Hz),5.91(1H,d,J=4.8Hz),7.01(1H,d,J=3.4Hz),7.67(1H,dd,J=6.2Hz,8.1Hz),8.16(1H,d,J=3.4Hz),8.56(1H,d,J=8.1Hz),8.60(1H,d,J=6.2Hz)。

【0065】実施例6

実施例5と同様にして下記化合物を得る。

(1) 7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ジエー):1770,1665,1620,1512cm⁻¹

NMR(D₂O-NaHCO₃, δ):1.27(3H,t,J=7Hz),3.15,3.51(2H,ABq,J=17.8Hz),4.30(2H,q,J=7Hz),5.24(1H,d,J=5Hz),5.20,5.33(2H,ABq,J=14.6Hz),5.88(1H,d,J=5Hz),6.79(1H,d,J=3.4Hz),7.57(1H,d,J=3.4Hz),7.61(1H,d,J=7.2Hz),8.00(1H,d,J=7.2Hz),8.84(1H,s)。

【0066】(2) 7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ジエー):1750,1665,1620cm⁻¹

NMR(D₂O-NaHCO₃, δ):1.27(3H,t,J=7.0Hz),3.14,3.51(2H,ABq,J=17.7Hz),4.29(2H,q,J=7.0Hz),5.24(1H,d,J=5Hz),5.11,5.33(2H,ABq,J=16.5Hz),5.88(1H,d,J=5Hz),6.79(1H,d,J=3.4Hz),7.56(1H,d,J=3.4Hz),7.61(1H,d,J=7.2Hz),8.01(1H,d,J=7.2Hz),8.83(1H,s)。

【0067】(3) 7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-メチル-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ジエー):3300,1750,1665,1600cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):1.19(3H,t,J=7.0Hz),2.93,3.27(2H,ABq,J=17.4Hz),4.03(3H,s),4.11(2H,q,J=7.0Hz),4.97(1H,d,J=4.9Hz),5.61-5.66(3H,m),7.40(1H,d,J=3.2Hz),7.78(1H,dd,J=6.1Hz,8.2Hz),8.16(2H,s),8.29(1H,d,J=3.2Hz),8.74(1H,d,J=8.2Hz),9.19(1H,d,J=6.1Hz),9.48(1H,d,J=8.5Hz)。

【0068】(4) 7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-メチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ジエー):3250,1760,1650,1610cm⁻¹

NMR(D₂O, δ):1.30(3H,t,J=7.1Hz),3.29,3.73(2H,ABq,J=17.7Hz),4.24(3H,s),4.35(2H,q,J=7.1Hz),5.35(1H,d,J=5.0Hz),5.93(1H,d,J=5.0Hz),5.95,6.18(2H,ABq,J=15.4Hz),6.91(1H,d,J=3.6Hz),7.52(1H,d,J=3.6Hz),7.58(1H,d,J=7.7Hz,J=6.1Hz),8.28(1H,d,J=6.1Hz),8.61(1H,d,J=7.7Hz)。

【0069】(5) 7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシミノアセトアミド]-3-[1-メチル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

IR(ジエー):1760,1668,1612,1590cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.99,3.51(2H,ABq,J=17.5Hz),3.84(3H,s),4.22(3H,s),5.06(1H,d,J=5Hz),5.66(1H,dd,J=5Hz,8Hz),5.12,5.71(2H,ABq,J=16.6Hz),7.10(1H,d,J=3.5H

29

z), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.23(2H, br s), 8.34(1H, d, J=3.5Hz), 9.17(1H, d, J=7.5Hz), 9.51(1H, d, J=8Hz), 9.83(1H, s)

【0070】(6) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-カルバモイルメチル-4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート (シン異性体)。

IR(ヌジヨール): 3300, 1760, 1650, 1600cm⁻¹

NMR(D₂O-DCI, δ): 1.05(3H, t, J=7.1Hz), 3.03, 3.37(2H, ABq, J=18.5Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 5.05(1H, d, J=4.8Hz), 5.07(2H, s), 5.48, 5.71(2H, ABq, J=15.9Hz), 5.63(1H, d, J=4.8Hz), 6.86(1H, d, J=3.3Hz), 7.49(1H, dd, J=6.2Hz, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=3.3Hz), 8.32(1H, d, J=8.2Hz), 8.43(1H, d, J=6.2Hz)

【0071】(7) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-カルバモイルメチル-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート (シン異性体)。

IR(ヌジヨール): 1770, 1670, 1602cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 1.28(3H, t, J=7Hz), 3.19, 3.59(2H, ABq, J=17.8Hz), 4.30(2H, q, J=7Hz), 5.02(2H, s), 5.26(1H, d, J=5Hz), 5.34, 5.51(2H, ABq, J=14.6Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.00(1H, d, J=3.5Hz), 8.00(1H, d, J=3.5Hz), 8.07(1H, d, J=7.5Hz), 8.50(1H, d, J=7.5Hz), 9.24(1H, s)。

30

【0072】(8) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシミノアセトアミド]-3-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート (シン異性体)。

IR(ヌジヨール): 1760, 1660, 1600cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.29, 3.64(2H, ABq, J=18.6Hz), 4.42(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(1H, dt, J=3.0Hz, J=13.9Hz), 5.32(1H, d, J=4.9Hz), 5.73, 5.96(2H, ABq, J=15.4Hz), 5.89(1H, d, J=4.9Hz), 6.40(1H, tt, J=3.0Hz, J=54.1Hz), 7.13(1H, d, J=3.4Hz), 7.78(1H, dd, J=6.3Hz, J=8.3Hz), 8.21(1H, d, J=3.4Hz), 8.68(1H, d, J=8.3Hz), 8.71(1H, d, J=6.3Hz)。

【0073】(9) 7β-[2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシミノアセトアミド]-3-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニオ)]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート (シン異性体)。

IR(ヌジヨール): 1770, 1668, 1610cm⁻¹

NMR(D₂O-DCI, δ): 3.06, 3.49(2H, ABq, J=18.9Hz), 3.83(3H, s), 4.60(2H, dt, J=1.5Hz, J=14.6Hz), 5.09(1H, d, J=5Hz), 5.65(1H, d, J=5Hz), 5.14, 5.63(2H, ABq, J=16.5Hz), 6.09(1H, tt, J=1.5Hz, J=53.3Hz), 6.78(1H, d, J=3.5Hz), 7.79(1H, d, J=3.5Hz), 7.80(1H, d, J=7.5Hz), 8.28(1H, d, J=7.5Hz), 8.99(1H, s)。